

The Allen Translation Service
Translated from Japanese

T8501

1

(19) Japanese Patent Office

[fee stamp] [stamp]
Original Approved

Patent Application (1)

[stamp] July 25, 1975

To: Hideo Saitoh, Commissioner, Japanese Patent Office

1. Title of Invention:
A Method for Manufacturing an Indazole Derivative

2. Inventor
Yasuo Fujimura (and 5 others)
2-2-2 Otaniso, Matsubara, Setagaya-ku, Tokyo

3. Applicant:
(331) Chugai Pharmaceutical Co.
Representative: Kimio Ueno
Address: 5-5-1 Ukima, Kita-ku, Tokyo

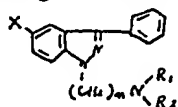
4. Agent
Noriaki Andoh
Chugai Pharmaceutical Co.
41-8, Takada 3-chome, Toshima-ku, Tokyo 171

[stamp]
Formality Examination

Specification

1. Title of the Invention
A Method for Manufacturing an Indazole Derivative

2. Claims
Method for manufacturing an indazole derivative
having the following general formula:



(wherein X is a hydrogen atom, a halogen atom, or a lower alkyl group and R₁ and R₂ are the same or different and are hydrogen atoms, lower alkyl groups, allyl groups, or aralkyl groups), characterized in that a compound having the following general formula:



(wherein R₁ and R₂ are as defined above and, as the case may be, may be linked with a nitrogen atom to form a

Official Gazette for Unexamined Patent Applications

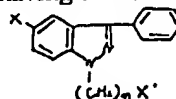
(11) Japanese Unexamined Patent Application
(Kokai) No. S52-14765
(43) Disclosure Date: 2-3-77
(21) Patent Application No.: S50-90172
(22) Filing Date: 7-25-75
Request for Examination: Not yet submitted (Total of 5 pages)

JPO File Nos.

7306 44 6617 44
6804 44 7043 44 5921 44
7169 44 6617 44 5921 44
6855 44 6617 44 5921 44

(52) Japan Classification	(51) Int. Cl. ²
16 E36	C07D231/56
16 E431.1	C07D401/06
16 E451.1	C07D403/06
16 E462	C07D413/0611
30 G133.21	A61K 31/415
30 G133.6	A61K 31/445
30 G133.311	A61K 31/495
30 G133.4	A61K 31/515
30 H111	(C070401106
30 H112.1	C070231156
30 H22	C07D295/12)
30 H321	(C07D403/06
	C07D231/56
	C07D295/12)
	(C07D413/06
	C07D231/56
	C07D295/12)

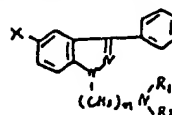
heterocycle that is optionally substituted with a lower alkyl group or a phenyl group) is reacted with a compound having the following general formula:



(wherein X is as defined above, X' is a halogen atom, and η denotes the integer 2 or 3).

3. Detailed Description of the Invention

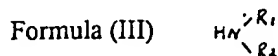
The present invention concerns a method for manufacturing an indazole derivative having the following general formula:



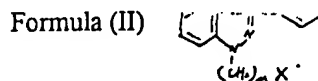
(wherein X is a hydrogen atom, a halogen atom, or a lower alkyl group, and R₁ and R₂ are the same or different, are hydrogen atoms, lower alkyl groups, allyl groups, or aralkyl groups, and may both be linked to nitrogen atoms to form a heterocycle optionally substituted with a lower

alkyl group or a phenyl group, and n denotes the integer 2 or 3).

According to the present invention, the compound of Formula (I) is obtained by reacting a compound having the following general formula:



(wherein R_1 and R_2 are as defined above) with a compound having the following general formula:



(wherein X is as defined above and X' is a halogen atom). In the compound of Formula (III), in cases where R_1 and R_2 are linked to form a heterocyclic residue, another heteroatom may be interposed, with examples including a morpholino group, a piperidino group, and a piperazino group, and these heterocyclic residues may be optionally substituted with a lower alkyl group such as a methyl group or a phenyl group.

In practical application of the present invention, the reaction between the compound of Formula (II) and the compound of (III) is carried out in a suitable organic solvent such as methanol, ethanol, benzene, or toluene. The reaction should be carried out at room temperature or above, and preferably at the reflux temperature of the solvent, and the reaction time should be 1-25 hours, and preferably 2-20 hours.

The compound of Formula (III) should preferably be used in an equimolar or molar excess amount with respect to the compound of Formula (II).

In this reaction, one may use a substance such as potassium carbonate, sodium carbonate, or sodium hydrogen carbonate as a dehalogenating agent, or compound (III) itself may be used as a dehalogenating agent.

By means of a common method, the target compound (I) may also be made into an inorganic acid salt such as a hydrochloride or sulfate or an organic acid salt such as an oxalate, malonate, or succinate.

The compound of Formula (I) obtained according to the present invention has actions such as a central inhibiting action, an antidepressant action, an antiinflammatory action, and a circulatory system action, and is therefore useful as a drug.

Moreover, compound (II) is a novel substance and can be easily obtained, e.g. by reacting an alkylene dihalide with 3-phenyl indazole.

The following is an explanation of the invention by means of working examples.

Working Example 1

4.6 g of 3-phenyl-5-chloroindazole is dissolved in 70 mL of dimethylformamide, 1.15 g of 50% sodium hydride is added, and after the mixture is stirred for 10 minutes at room temperature, 8.0 g of dibromoethane is added and the mixture is stirred for one hour at room temperature. After this, the reaction solution is extracted with benzene, washed with water, dried with sodium sulfate, and vacuum-concentrated to obtain 4.8 g of 1-(2-bromoethyl)-3-phenyl-5-chloroindazole. When this is recrystallized from methanol, it has a melting point of 97-98°C.

Elemental analysis values: As $C_{18}H_{12}N_3ClBr$:

	C	H	N
Calculated value (%)	53.68	3.60	8.35
Measured value (%)	53.50	3.56	8.27

3.4 g of 1-(2-bromoethyl)-3-phenyl-5-chloroindazole obtained in this manner is dissolved in 50 mL of benzene, 1.83 g of morpholine is added, and the mixture is refluxed for 10 hours.

The insoluble matter precipitated in the reaction is filtered off, and the filtrate is washed with water, dried with sodium sulfate, and vacuum-concentrated to obtain 2.8 g of 1-morpholinoethyl-3-phenyl-5-chloroindazole. When this is made into a hydrochloride by a common method and recrystallized from ethanol, its melting point is 226-229°C.

Elemental analysis values: As $C_{19}H_{21}N_3OCl_2$:

	C	H	N
Calculated value (%)	60.32	5.60	11.11
Measured value (%)	60.45	5.49	11.02

Working Example 2

4.17 g of 3-phenyl-5-methyl-indazole is dissolved in 40 mL of dimethylformamide, 1.15 g of 50% sodium hydride is added, the mixture is stirred for 10 minutes at room temperature, 4.0 g of dibromoethane is added, and the mixture is stirred for one hour at 50°C.

After this, the reaction solution is extracted with benzene, washed with water, dried, and vacuum-concentrated to obtain 5.0 g of 1-(2-bromoethyl)-3-phenyl-5-methylindazole in the form of an oily substance.

2.0 g of the 1-(2-bromoethyl)-3-phenyl-5-methylindazole obtained in this manner and dissolved in 38 mL of ethanol, 5 mL of diethylamine is added, and the mixture is refluxed for 5 hours.

After this, the reaction solution is vacuum-concentrated, and the residue is dissolved in benzene, washed with water, dried, and concentrated to obtain 1.7 g of 1-diethylaminoethyl-3-phenyl-5-methylindazole in the form of an oily substance. When this is made into a [top line on pg. 526 cut off in original] by a common method, it has a melting point of 131-133°C.

Elemental analysis values: As $C_{20}H_{26}N_3Cl$:

	C	H	N
Calculated value (%)	66.85	7.62	12.22
Measured value (%)	69.91	7.49	12.11

Working Example 3

3.0 g of the 1-(2-bromoethyl)-3-phenyl-5-methylindazole obtained in Working Example 2 is dissolved in 30 mL of ethanol, 8 mL of a 40% aqueous monomethyl amine solution is added, and the mixture is refluxed for 2 hours. The reaction solution is concentrated, the residue is dissolved in benzene, dried, and concentrated, and the residue is then subjected to column chromatography to obtain 1.5 g of 1-monomethylaminoethyl-3-phenyl-5-methylindazole in the form of an oily substance. When this substance is made into a sulfate by a common method and recrystallized from methanol, it has a melting point of 217-218°C.

Elemental analysis values: As $C_{17}H_{19}N_3 \cdot 1/2 COOH$:

	C	H	N
Calculated value (%)	69.66	6.50	13.54
Measured value (%)	70.08	6.40	13.60

Working Example 4

3.0 g of the 1-(2-bromoethyl)-3-phenyl-5-methylindazole obtained in Working Example 2 is dissolved in 50 mL of ethanol, 20 mL of concentrated aqueous ammonia is added, and the mixture is stirred for 15 hours at 60°C. The reaction solution is vacuum-concentrated, the residue is dissolved in benzene, washed with water, dried, and vacuum-concentrated, and the residue is then subjected to column chromatography to obtain 7.5 g of 1-aminoethyl-3-phenyl-5-methylindazole in the form of an oily substance. When this is made into an oxalate by a common method and recrystallized from methanol, it has a melting point of 213-214°C.

Elemental analysis values: As $C_{16}H_{17}N_3 \cdot 1/2 COOH \cdot H_2O$:

	C	H	N
Calculated value (%)	64.95	6.41	13.37
Measured value (%)	65.19	6.22	13.31

Working Example 5

4.17 g of 3-phenyl-5-methylindazole is dissolved in 40 mL of dimethylformamide, 7.152 g of 50% sodium hydride is added, the mixture is stirred for 10 minutes at room temperature, 10 g of 1,3-dibromopropane is added dropwise, and the mixture is stirred for 45 minutes at 70°C. After this, it is extracted with benzene, washed with water, dried, and vacuum-concentrated, and the residue is subjected to column chromatography to obtain 4.0 g of 1-(3-bromopropyl)-3-phenyl-5-methylindazole.

2.0 g of the 1-(3-bromopropyl)-3-phenyl-5-methylindazole obtained in this manner is dissolved in

5.0 mL of ethanol, 5 mL of a 40% dimethylamine aqueous solution is added, and the mixture is refluxed for 2 hours. After this, the reaction solution is concentrated, and the residue is extracted with benzene, washed with water, dried, and concentrated to obtain 1.4 g of 1-dimethylaminopropyl-3-phenyl-5-methylindazole in the form of an oily substance. When this substance is made into a hydrochloride by a common method and recrystallized from tetrahydrofuran, it has a melting point of 139-140°C.

Elemental analysis values: As $C_{19}H_{24}N_3Cl$:

	C	H	N
Calculated value (%)	69.18	7.33	12.74
Measured value (%)	69.11	7.18	12.58

Working Example 6

3.0 g of the 1-(3-bromopropyl)-3-phenyl-5-methylindazole obtained in Working Example 5 is dissolved in 3.0 g of ethanol, 10 mL of a 40% monomethyl amine aqueous solution is added, and the mixture is refluxed for 3 hours. The reaction solution is concentrated, and the residue is extracted with benzene, washed, dried, and concentrated to obtain 2.4 g of 1-(3-monomethylaminopropyl)-3-phenyl-5-methylindazole in the form of an oily substance. When this substance is made into a hydrochloride by a common method and recrystallized from an ethanol-ether mixed solvent, it has a melting point of 148-149°C.

Elemental analysis values: As $C_{18}H_{22}N_3Cl$:

	C	H	N
Calculated value (%)	68.45	7.02	13.30
Measured value (%)	68.60	7.15	13.45

Working Example 7

3.88 g of 3-phenylindazole is dissolved in 60 mL of dimethylformamide, 1.15 g of 50% sodium hydride is added, and the mixture is stirred for 30 minutes at room temperature. Next, 4.7 g of 1-bromo-3-chloropropane is added dropwise, and the mixture is stirred for 40 minutes at 50°C. The reaction solution is extracted with benzene, washed with water, dried, and concentrated to obtain 4.1 g of 1-(3-chloropropyl)-3-phenylindazole.

2.0 g of the 1-(3-chloropropyl)-3-phenylindazole obtained in this manner is dissolved in 30 mL of benzene, 1.5 g of morpholine is added, and the mixture is refluxed for 20 hours. The reaction solution is washed with water, dried, and concentrated to obtain 1.8 g of 1-morpholinopropyl-3-phenylindazole. When this is made into a hydrochloride by a common method and recrystallized from ethanol ether, it has a melting point of 187-189°C.

Elemental analysis values: As $C_{20}H_{20}N_3OCl$:

	C	H	N
Calculated value (%)	67.12	6.76	11.74
Measured value (%)	67.09	6.78	11.44

Working Examples 8-20

The compounds shown in the following table were obtained using the same method as in Working Example 1.

Key to Columns in Table Below:

Column 1 = Working Example No.

Column 5 = Melting point °C

Column 6 = Elemental analysis values (%)

Column 6, Row 1a = Calculated value

Column 6, Row 1b = Measured value

1				5	6			
実施例 番号	X	n	$\begin{matrix} R_1 \\ N \\ R_2 \end{matrix}$	融点 °C	元素分析値 (%)	C	H	N
8	CH ₃	2	$\begin{matrix} CH_3 \\ N \\ CH_3 \end{matrix} \cdot HCl$	195 ~ 192	$C_{10}H_{22}N_3Cl$ 計算値 実測値	68.45 68.42	7.02 7.17	13.30 13.28
9	H	2	$\begin{matrix} CH_3 \\ N \\ CH_3 \end{matrix} \cdot HCl \cdot H_2O$	114 ~ 118	$C_{19}H_{34}N_3Cl \cdot H_2O$	65.60 65.16	7.53 7.25	12.08 11.79
10	Br	3	$\begin{matrix} CH_3 \\ N \\ CH_3 \end{matrix} \cdot HCl$	149 ~ 150	$C_{18}H_{32}N_3Cl \cdot Br$	54.77 54.35	5.36 5.46	10.65 10.17
11	H	3	$\begin{matrix} CH_3 \\ N \\ CH_3 \end{matrix} \cdot HCl$	201 ~ 202	$C_{21}H_{36}N_3Cl$	70.87 71.11	7.36 7.39	11.81 11.89
12	CH ₃	3	$\begin{matrix} CH_3 \\ N \\ CH_3 \end{matrix} \cdot HCl$	222 ~ 223	$C_{22}H_{38}N_3Cl$	71.43 71.50	7.63 7.61	11.36 11.47
13	H	3	$\begin{matrix} CH_3 \\ N \\ CH_3 \end{matrix} \cdot 2HCl \cdot H_2O$	222 ~ 224	$C_{21}H_{38}N_4Cl_2 \cdot H_2O$	59.29 59.54	7.11 7.02	13.17 13.23
14	CH ₃	3	$\begin{matrix} CH_3 \\ N \\ CH_3 \end{matrix} \cdot 2HCl \cdot \frac{1}{2} H_2O$	226 ~ 228	$C_{22}H_{38}N_4Cl_2 \cdot \frac{1}{2} H_2O$	61.39 61.10	7.25 7.01	13.02 13.05
15	CH ₃	3	$\begin{matrix} CH_2=CH=CH_2 \\ N \\ CH_2=CH=CH_2 \end{matrix} \cdot HCl$	81 ~ 82	$C_{23}H_{30}N_3Cl$	72.33 72.74	7.39 7.88	11.00 11.07
16	CH ₃	3	$\begin{matrix} CH_2=CH=CH_2 \\ N \\ CH_2=CH=CH_2 \end{matrix} \cdot HCl$	195 ~ 200	$C_{27}H_{31}N_4Cl$	72.55 72.46	6.99 7.02	12.53 12.57
17	H	3	$NHCH_3 \cdot \begin{matrix} COOH \\ COOH \end{matrix}$	197 ~ 198	$C_{19}H_{24}N_3O_4$	64.21 64.26	5.91 5.95	11.82 11.97
18	Cl	3	$NHCH_3 \cdot \begin{matrix} COOH \\ COOH \end{matrix}$	203 ~ 204	$C_{19}H_{22}N_3O_4Cl$	58.54 58.89	5.17 5.16	10.78 10.58

Agent: Noriaki Andoh

5. List of attached documents

- (1) Specification 1 copy
- (2) Duplicate of application 1 copy
- (3) Power of attorney 1 copy

6. Additional inventors

Name: Hiroyuki Nagano
Address: 1-20-406, Nishiageodai 1-Danchi, 845-1 Oaza Koshikiya, Ageo-shi, Saitama Prefecture

Name: Minoru Shindo
Address: 5-11-12 Minamisawa Kurume-shi, Higashi-Kurume-shi, Tokyo

Name: Morio Kakimoto
Address: 728-28 Oaza Imafuku, Kawagoe-shi, Saitama Prefecture

Name: Tsuneo Iwasaka
Address: 6-202, Shirakobato Danchi, 340, Oaza Kamiyatsutsumishita, Ageo-shi, Saitama Prefecture

Name: Yugo Ikeda
Address: 5-2-16 Hon-cho, Hoya-shi, Tokyo

[Translator's note: Remaining characters at lower left are a repetition of the headings on the title page and have therefore been omitted; numbers are included on title page.]



特 許 願 (1)



昭和50年7月25日

特許庁長官 齊 藤 英 雄 殿

正
本

1. 発明の名称

インダゾール誘導体の製法

2. 発明者

東京都世田谷区松原20202 大谷 荘

藍 村 保 夫

(ほか5名)

3. 特許出願人

東京都北区浮間5丁目5番1号

(331) 中外製薬株式会社

代表者 上 野 公 夫

4. 代理人

〒171 東京都豊島区高田3丁目41番8号

中外製薬株式会社 内

安 藤 肇

50 090172

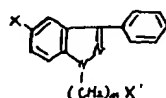
明 細 書

1. 発明の名称

インダゾール誘導体の製法

2. 特許請求の範囲

一般式



(式中Xは水素原子、ハロゲン原子または低級アルキル基を示し、X'はハロゲン原子を示し、nは2または3の整数を意味する。)を代表これの化合物に、一般式



(式中R₁およびR₂は同一または異なって水素原子、低級アルキル基、アリール基またはアラルキル基を意味し、場合により両者は窒素原子と一緒に連結して低級アルキル基、フェニル基により置換されていてもよい異項環を形成してもよい)を代表これの化合物と反応させることを特徴とする一般式、

(1)

公開特許公報

⑪特開昭 52-14765

⑬公開日 昭52.(1977) 2. 3

⑭特願昭 50-90172

⑮出願日 昭50.(1975) 7. 25

審査請求 未請求 (全5頁)

庁内整理番号 7306 44 6617 44
6804 44 7043 44 5921 44
7169 44 6617 44 5921 44
6855 44 6617 44 5921 44

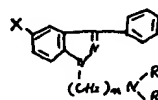
⑯日本分類

16 E36
16 E431.1
16 E451.1
16 E462
30 G133.21
30 G133.6
30 G133.311
30 G133.4
30 H111
30 H112.1
30 H22

⑰Int. Cl²

C07D231/56
C07D401/06
C07D403/06
C07D413/0611
A61K 31/415
A61K 31/445
A61K 31/495
A61K 31/515

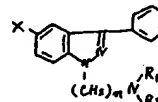
最終頁へつづ



(式中X、R₁、R₂およびnは前記の意味を有する)を代表これのインダゾール誘導体の製法、

3. 発明の詳細な説明

本発明は、一般式

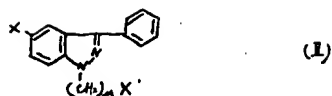


(I)

(式中Xは水素原子、ハロゲン原子または低級アルキル基を示し、R₁およびR₂は同一または異なって水素原子、低級アルキル基、アリール基またはアラルキル基を意味し、両者は窒素原子と一緒に連結して低級アルキル基、フェニル基により置換されていてもよい異項環を形成してもよく、nは2または3の整数を意味する)を代表これのインダゾール誘導体の製法に関する。

本発明によれば、式(I)の化合物は、一般式

(2)



(式中Xは前記の意味を有し、X'はハロゲン原子を意味する。)で表わされる化合物に、一般式



(式中R₁およびR₂は前記の意味を有する)で表わされる化合物を反応させることにより得られる。式(II)の化合物において、R₁とR₂が連絡して異項環残基を形成する場合に、さらに他のヘテロ原子を介在してもよく、例えばモルホリノ基、ピペリジノ基、ピペラジノ基等があげられ、これらの異項環残基はさらにメチル基等の低級アルキル基またはフェニル基等の置換基を有することができ、

本発明を実施するに際して、式(II)の化合物と式(III)の化合物との反応は適当な有機溶媒例えば、メタノール、エタノール、ベンゼン、トルエン等の中で行なわれる。反応は室温ないくそれ以上の温度で好ましくは溶媒の還流温度で行なわれ、反応時間は1~25時間、好ましくは2~20時間で

(3)
10分間撹拌した後、ジブロムエタン^{8.0g}を加え^{室温}で1時間撹拌する。その後反応液をベンゼンで抽出し水洗、乾燥して乾燥し、減圧濃縮すると、1-(2-ブロムエチル)-3-フェニル-5-クロロインダゾールを4.8g得る。これをメタノールより再結晶すると融点97~8°Cを示す。

元素分析値 C₁₆H₁₄N₂ClBr として

	C	H	N
計算値(%)	53.68	3.60	8.35
実測値(%)	53.50	3.56	8.27

このようにして得た1-(2-ブロムエチル)-3-フェニル-5-クロロインダゾール3.4gをベンゼン50mlにとかし、モルホリン1.8gを加え加熱還流と10時間行なう。

反応後析出した不溶物をろ過し、濾液を水洗、乾燥して乾燥し減圧濃縮すると1-モルホリノエチル-3-フェニル-5-クロロインダゾールを2.8g得る。常法により塩酸塩と(エタノール-エタノールより再結晶すると)分解点226~9°Cを示す。

(5)

ある。

式(III)の化合物は式(II)の化合物に対し、等モルないしは過剰モル量使用するのが好ましい。

この反応において、脱ハロゲン化剤として例えば炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム等を使用するか、または化合物(III)それ自体を脱ハロゲン化剤として使用してもよい。

目的物(I)は常法により塩酸塩、硫酸塩等の無機酸塩またはシウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩等の有機酸塩とすることもできる。

本発明により得られる式(I)の化合物は中枢神経抑制作用、抗うつ作用、抗炎症作用、循環器系作用等を有する医薬品として有用である。

なお化合物(I)は新規物質であり例えば、3-フェニルインダゾール類にアルキレンジハライドを反応させることにより容易に得ることができ、

次に実施例をあげて説明する。

実施例1

3-フェニル-5-クロロインダゾール4.6gをジメチルホルムアミド70mlにとかし、50%含有水素ナトリウム⁽¹⁴⁾1.15gを加え、室温にて

(4)
元素分析値 C₁₆H₁₄N₂OCl₂ として

	C	H	N
計算値(%)	60.32	5.60	11.11
実測値(%)	60.45	5.49	11.02

実施例2

3-フェニル-5-メチルインダゾール4.17gをジメチルホルムアミド40mlにとかし、^{加2室温にて10分間撹拌した後ジブロムエタン4.0g}50%含有水素ナトリウム1.15gを加え、50°Cで1時間撹拌する。その後反応液をベンゼンで抽出し、水洗、乾燥し減圧濃縮すると1-(2-ブロムエチル)-3-フェニル-5-メチルインダゾールを油状物として5.0g得る。

このようにして得た1-(2-ブロムエチル)-3-フェニル-5-メチルインダゾール2.0gをエタノール30mlにとかし、ジエチルアミン5mlを加え還流撹拌を5時間行なう。

その後反応液を減圧濃縮(残渣をベンゼンにとかし水洗、乾燥し濃縮すると)1-ジエチルアミノエチル-3-フェニル-5-メチルインダゾールを油状物として1.7g得る。これを常法により塩

(6)

酸塩としエタノール-エーテルから再結晶すると融点131~133℃を示す。

元素分析値 $C_{10}H_{11}NO_2$ として

	C	H	N
計算値(%)	69.85	7.62	12.22
実測値(%)	69.91	7.49	12.11

実施例3

実施例2で得た1-(2-ブロムエタール)-3-フェニル-5-メチルインダゾール3.0gとエタノール30mlにとかし、モノメチルアミン40%水溶液8mlを加え還流撹拌を2時間行なう。反応液を濃縮し残渣をベンゼンにとかし水洗、乾燥、濃縮し残渣をカラムクロマトグラフィーで処理すると、1-モノメチルアミノエタール-3-フェニル-5-メチルインダゾールを油状物として1.5g得る。このものを常法によりシウ酸塩とし、メタノールより再結晶すると分解点217~18℃を示す。

元素分析値 $C_{11}H_{14}N_2 \cdot \frac{1}{2} C_{10}H_8O_4$ として

(7)

含有水素ナトリウム1.152gを加え、室温で10分間撹拌し、1,3-ジブロムプロパン10gを滴下し70℃で45分間撹拌する。その後ベンゼンで抽出し、水洗、乾燥、減圧濃縮し残渣をカラムクロマトグラフィーで処理すると、1-(3-ブロムプロピル)-3-フェニル-5-メチルインダゾールを4.0g得る。

このようにして得た1-(3-ブロムプロピル)-3-フェニル-5-メチルインダゾール2.0gとエタノール50mlにとかし、ジメチルアミン40%水溶液5mlを加え、還流撹拌を1,3-ジブロムプロパン10gと滴下し70℃で45分間撹拌する。その後ベンゼンで抽出し、水洗、乾燥、減圧濃縮し残渣をカラムクロマトグラフィーで処理すると、1-(3-ブロムプロピル)-3-フェニル-5-メチルインダゾールを4.0g得る。

このようにして得た1-(3-ブロムプロピル)-3-フェニル-5-メチルインダゾール2.0gとエタノール50mlにとかし、ジメチルアミン40%水溶液5mlを加え還流撹拌を2時間30分行なう。その後反応液を濃縮し残渣をベンゼンで抽出し、水洗、乾燥、濃縮する。1-(3-モノメチルアミノプロピル)-3-フェニル-5-メチルインダゾールを油状物として2.4g得る。このものを常法により塩酸塩とし、エタノール-エーテル混合溶液より再結晶すると融点148~149℃を示す。

(9)

	C	H	N
計算値	69.66	6.50	13.54
実測値	70.08	6.40	13.60

実施例4

実施例2で得た1-(2-ブロムエタール)-3-フェニル-5-メチルインダゾール3.0gとエタノール50mlにとかし濃アンモニア水20mlを加え、60℃、15時間撹拌する。反応液を減圧濃縮し残渣をカラムクロマトグラフィーで処理し、1-アミノエタール-3-フェニル-5-メチルインダゾール1.5gと油状物として得る。これを常法によりシウ酸塩とし、メタノールより再結晶すると分解点213~4℃を示す。

元素分析値 $C_{11}H_{14}N_2 \cdot \frac{1}{2} C_{10}H_8O_4 \cdot H_2O$

	C	H	N
計算値(%)	64.95	6.41	13.37
実測値(%)	65.19	6.22	13.31

実施例5

3-フェニル-5-メチルインダゾール4.17gとジメチルホルムアミド40mlにとかし、50%

(8)

出し、水洗、乾燥、濃縮すると1-ジメチルアミノプロピル-3-フェニル-5-メチルインダゾールを油状物として1.4g得る。このものを常法により塩酸塩とし、メタノールより再結晶すると融点139~140℃を示す。

元素分析値、 $C_{11}H_{14}N_2$ として

	C	H	N
計算値(%)	69.18	7.33	12.74
実測値(%)	69.11	7.18	12.58

実施例6

実施例5で得た1-(3-ブロムプロピル)-3-フェニル-5-メチルインダゾール3.0gとエタノール50mlにとかし、モノメチルアミン40%水溶液10mlを加え還流撹拌を2時間行なう。反応液を濃縮し、残渣をベンゼンで抽出し、水洗、乾燥、濃縮すると1-(3-モノメチルアミノプロピル)-3-フェニル-5-メチルインダゾールを油状物として2.4g得る。このものを常法により塩酸塩とし、エタノール-エーテル混合溶液より再結晶すると融点148~149℃を示す。

(10)

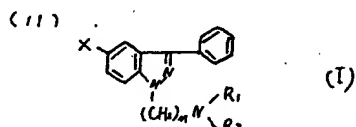
元素分析値 $C_{18}H_{22}N_3Cl$ として

	C	H	N
計算値(%)	68.45	7.02	13.30
実測値(%)	68.60	7.15	13.45

実施例 7

3-フェニルインダゾール 8.8 g とジメチルホルムアミド 60 ml にとかし、50% 含有水素化ナトリウム 1.15 g を加え室温で 30 分撹拌する。次いで、1-ブロム-3-フロロプロパン 4.7 g を滴下し 50℃ で 40 分撹拌する。反応液をベンゼンで抽出し、水洗、乾燥濃縮すると 1-(3-フロロプロピル)-3-フェニルインダゾールを 4.1 g 得る。

このようにして得た 1-(3-フロロプロピル)-3-フェニルインダゾール 2.0 g をベンゼン 30 ml にとかし、モルホリン 1.5 g を加え還流で 20 時間行なう。反応液を水洗、乾燥、濃縮すると 1-モルホリノプロピル-3-フェニルインダゾールを 1.8 g 得る。常法により塩酸塩とし、エタノール-エーテルより再結晶すると融点 187℃



特開昭52-14765 (4)

189℃を示す。

元素分析値 $C_{20}H_{20}N_3OCl$ として

	C	H	N
計算値(%)	67.12	6.76	11.74
実測値(%)	67.09	6.78	11.44


実施例 8 ~ 20.

実施例 1 と同様に処理して次表に示す化合物が得られる。

(12)

実施例 番号	X	n	$N \begin{matrix} \nearrow R_1 \\ \searrow R_2 \end{matrix}$	融点℃	元素分析値(%)	C	H	N
8	CH ₃	2	$N \begin{matrix} \nearrow CH_3 \\ \searrow CH_3 \end{matrix} \cdot HCl$	191 ~ 192	$C_{18}H_{22}N_3Cl$ として 計算値 68.45 実測値 68.42	68.45 68.42	7.02 7.17	13.30 13.28
9	H	2	$N \begin{matrix} \nearrow CH_3 \\ \searrow CH_3 \end{matrix} \cdot HCl \cdot H_2O$	114 ~ 118	$C_{19}H_{24}N_3Cl \cdot H_2O$ として 計算値 65.60 実測値 65.16	65.60 65.16	7.53 7.25	12.00 11.79
10	Br	3	$N \begin{matrix} \nearrow CH_3 \\ \searrow CH_3 \end{matrix} \cdot HCl$	149 ~ 150	$C_{18}H_{22}N_3Cl \cdot Br$ として 計算値 54.77 実測値 54.35	54.77 54.35	5.36 5.46	10.65 10.17
11	H	3	$N \begin{matrix} \nearrow \text{C}_6\text{H}_5 \\ \searrow \text{C}_6\text{H}_5 \end{matrix} \cdot HCl$	201 ~ 202	$C_{21}H_{24}N_3Cl$ として 計算値 70.87 実測値 71.11	70.87 71.11	7.36 7.39	11.81 11.89
12	CH ₃	3	$N \begin{matrix} \nearrow \text{C}_6\text{H}_5 \\ \searrow \text{C}_6\text{H}_5 \end{matrix} \cdot HCl$	222 ~ 223	$C_{22}H_{26}N_3Cl$ として 計算値 71.43 実測値 71.50	71.43 71.50	7.63 7.61	11.36 11.47
13	H	3	$N \begin{matrix} \nearrow \text{C}_6\text{H}_5 \\ \searrow \text{C}_6\text{H}_5 \end{matrix} \cdot 2HCl \cdot H_2O$	222 ~ 224	$C_{21}H_{24}N_3Cl_2 \cdot H_2O$ として 計算値 59.29 実測値 59.54	59.29 59.54	7.11 7.02	13.17 13.23
14	CH ₃	3	$N \begin{matrix} \nearrow \text{C}_6\text{H}_5 \\ \searrow \text{C}_6\text{H}_5 \end{matrix} \cdot 2HCl \cdot \frac{1}{2}H_2O$	226 ~ 228	$C_{22}H_{26}N_3Cl_2 \cdot \frac{1}{2}H_2O$ として 計算値 61.39 実測値 61.10	61.39 61.10	7.25 7.01	13.02 13.05
15	CH ₃	3	$N \begin{matrix} \nearrow CH_2=CH-CH_3 \\ \searrow CH_2=CH-CH_3 \end{matrix} \cdot HCl$	81 ~ 82	$C_{23}H_{28}N_3Cl$ として 計算値 72.33 実測値 72.74	72.33 72.74	7.39 7.88	11.00 11.07
16	CH ₃	3	$N \begin{matrix} \nearrow \text{C}_6\text{H}_5 \\ \searrow \text{C}_6\text{H}_5 \end{matrix} \cdot HCl$	195 ~ 200	$C_{29}H_{31}N_4Cl$ として 計算値 72.55 実測値 72.46	72.55 72.46	6.99 7.02	12.53 12.57
17	H	3	$NHCH_3 \cdot \begin{matrix} \nearrow COOH \\ \searrow COOH \end{matrix}$	197 ~ 198	$C_{19}H_{21}N_3O_4$ として 計算値 64.21 実測値 64.26	64.21 64.26	5.91 5.95	11.82 11.97
18	Cl	3	$NHCH_3 \cdot \begin{matrix} \nearrow COOH \\ \searrow COOH \end{matrix}$	203 ~ 204	$C_{17}H_{20}N_3O_4Cl$ として 計算値 58.54 実測値 58.89	58.54 58.89	5.17 5.16	10.78 10.58

(13)

19	CH ₃	3	NH ₂ ·HCl	161~163	C ₁₇ H ₂₀ N ₂ Cl E12	67.65	6.68	13.92
						67.64	6.76	13.63
20	Cl	3	N(CH ₃) ₂ -  ·HCl	115~116	C ₂₇ H ₂₈ N ₂ Cl ₂ E12	67.61	5.91	9.86
						67.71	5.89	10.08

代理人 安藤 嘉章



(14)

5. 添付書類の目録

- | | |
|----------|-----|
| (1) 明細書 | 1 通 |
| (2) 願書副本 | 1 通 |
| (3) 委任状 | 1 通 |

庁内整理番号

592144

6. 前記以外の発明者

埼玉県上尾市大字小敷谷 84501

西上尾第1団地 10200406

水野 洋 幸

東京都東久留米市南沢 5011012

新藤 実

埼玉県川越市大字今福 728028

柿本 守夫

埼玉県上尾市大字上字堀下 340

シラコバト団地 60202

岩崎 廣 男

東京都保谷市本町 502016

池田 勇 五

⑤日本分類

30 H321

⑤Int. Cl²

(C07D401/06

C07D231/56

C07D295/12)

(C07D403/06

C07D231/56

C07D295/12)

(C07D413/06

C07D231/56

C07D295/12)